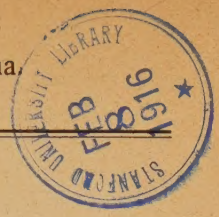
Aus dem Pathologischen Institut zu Jena.
Direktor: Professor Dr. Rößle.



Die Einwirkung abkühlender Temperaturen auf das Blut.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWURDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER GROSSHERZOGLICH UND HERZOGLICH SÄCHSISCHEN GESAMT-UNIVERSITÄT JENA

VORGELEGT VON

HANS BRAUNS
PRAKT. ARZT
AUS EISENACH.

EISENACH.
DRUCK: BUCH- UND KUNSTDRUCKEREI VON PHILIPP KÜHNER, EISENACH.
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Jena. Referent Prof. Rößle.

Jena, den 12. August 1812.

Prof. Dr. Stock,
d. Z. Dekan.

Ich versichere an Eidesstatt, daß über die angeführte Literatur hinaus fremde Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit nicht stattgefunden hat.

Hans Brauns.

Meinen Eltern!

Die Frage der Kältewirkung auf den menschlichen Organismus ist bereits der Gegenstand zahlreicher theoretischer Erörterungen und experimenteller Arbeiten gewesen; spielt doch ihr Einfluss als aetiologischer wie als therapeutischer Faktor in der Medicin eine wichtige Rolle. Es ist in erster Linie eine Reizwirkung, welche die Kälte ausübt; diese kann, benutzt man Wasser zu Abkühlungszwecken, noch mit einer mechanischen und chemischen Reizqualität verbunden sein; diese beiden letzteren können jedoch so gering gestaltet werden, dass man sie nicht in Betracht zu ziehen braucht. Die thermische Reizintensität ist verschiedenwertig und zwar abhängig:

1) von der Temperatur des Wassers; sie ist desto grösser, je tiefer der Kältegrad unter dem Indifferenzpunkt liegt,
2) von der Dauer der Einwirkung,
3) von der Art des Reizangriffes. Der Reiz ist umso wirkungsvoller, je unvermittelter der Übergang von warm zu kalt und je grösser der Temperaturunterschied ist (M a t t h e s).

In dieser Eigenschaft als reizauslösender Factor wirkt die Kälte auf das Gefässsystem; davon ist zu unterscheiden die Wirkung auf den Blutgefässinhalt. Eine kurze Besprechung der durch erstere bedingten Veränderungen im Blutbild ist nötig zur Beantwortung der Frage, ob und wann eine direkte „Kälteschädigung" des Blutes eintreten kann.

Gefässe reagieren auf einen Reiz mit Änderungen ihres Volumens; nach U. M o s s o contrahieren sie sich bei Temperaturen, die über 10° liegen, reflectorisch; zwischen 6 und 10° durch directe Einwirkung auf die Gefässmuskulatur; unter 6° erfolgt eine Lähmung der Gefässnerven mit Dilatation des Gefässrohres

Bei peripherer Abkühlung, durch trockene oder feuchte Kälte, contrahieren sich in erster Linie die Hautgefässe; es können sich aber auch die central gelegenen grösseren Gefässe verengen. Ist der Reiz stark genug, kann von einer beliebigen Stelle der Körperoberfläche aus reflectorisch eine Contraction sämtlicher Hautgefässe zustande kommen. Die betroffene Hautpartie wird unter der Kälteapplication anämisch, kühl, der Puls klein und der Blutdruck steigt

rasch mit typischen Curven. Die Blutdrucksteigerung ist nicht Folge einer veränderten Herztätigkeit, sondern beruht im Wesentlichen auf der Änderung des Gefässtonus. Das Blut wird aus den verengten Gefässvoluminas herausgetrieben; für die Aufnahme dieser Blutmengen kommt es zu einer compensatorischen Erweiterung in anderen Gefässen. Schüller hat dafür zuerst den experimentellen Beweis erbracht. Legte er die Dura mater am Kaninchen frei und kühlte dann das Abdomen des Tieres ab, so konnte er an den durchscheinenden Piagefässen eine Erweiterung demonstrieren. Winternitz fand durch Prüfung mit dem Volumometer eine Volumenabnahme des Arms bei kalten Sitzbädern.

Spätere Beobachtungen haben zwar eine periphere Regulation nicht bestätigen können. Ott. Müller hat aber durch exakte plethysmographische Untersuchungen und Partialwägungen am Menschen festgestellt, dass eine Verminderung des Blutgehaltes in der Peripherie einen vermehrten Blutzufluss zum Splanchnicusgebiet zur Folge hat. (Centrale Wallung.) Dieser Antagonismus war bereits am Tiere bekannt (Dastre-Morat'sche Gesetz). Vollkommen ist der Ausgleich nicht, denn dann dürfte sich der Blutdruck nicht ändern; die Ursache ist vielleicht darin zu suchen, dass reflectorisch auch die Gefässe der inneren Organe zur Contraction gereizt werden; die nervösen Impulse, welche die Erweiterung bedingen, zwar überwiegen, die Erweiterung aber nicht so vollkommen machen können, als es nötig ist und die Elastizität der Gefässwandung es zulässt (O. Müller).

Auf die primäre Contraction folgt stets eine secundäre Gefässdilation; diese kann nach ihrer Ursache ganz verschiedene Folgen haben. War der Kältereiz kurz, so beruht die Erweiterung wahrscheinlich noch auf der Reizwirkung: Die Vasomotoren werden durch die Kälte in gleicher Weise betroffen, die Constrictoren sollen nun schneller ansprechen, die Dilatoren langsamer reagieren; infolgedessen kommt ihre Wirkung erst zur Geltung, wenn der Reiz abgelaufen ist. Da auch die grösseren Gefässe gleichzeitig erschlaffen (Lommel), so strömt eine reichlichere Blutmenge in die Capillaren und der Druck in denselben steigt an (Tigerstedt). Die Folge dieser neuroirritativen Congestion, wie Friedländer sie genannt hat, ist eine vermehrte Blutzufuhr in die vordem anämischen Gebiete. War die Lebensfunction der Zellen vorher herabgesetzt, wandelt sie sich im Reactionsstadium ins Gegenteil um und nach kurzer Zeit ist der Status quo ante wiederhergestellt.

Hält aber der thermische Reiz längere Zeit an, so erlahmt und erschlafft, wie jeder Muskel, auch die Gefässmuskulatur und zwar erweitern sich die kleinen muskelführenden Gefässe; nicht aber die grösseren Gefässstämme; diese können noch contrahiert bleiben. Dadurch steigt der Blutdruck wohl central; peripher (d. h. in den

Capillaren) nimmt er und damit auch die Blutgeschwindigkeit ab. Die Folge dieser neuroparalytischen Congestion ist eine ganz andere. Das Blut bleibt längere Zeit mit dem abgekühlten Gewebe in Berührung, muss nicht nur mehr Kohlensäure aufnehmen, sondern kühlt sich selbst ab. Die Haut wird blaurot und kalt. Stoffwechsel und Zellfunction bleiben herabgesetzt und kehren erst langsam zur Norm zurück.

War der Kältereiz sehr stark, so kommt es, wie bereits erwähnt wurde, überhaupt nicht zur Contraction, sondern zu einer primären Gefässdilatation in der Peripherie mit entsprechender Abkühlung des Blutes.

Wie verhält sich nun das Blut unter den verschiedenen Einwirkungen der Kälte?

Unter normalen Verhältnissen ist die Zahl der R. Bl.-K. im cbmm in Arterien und Venen die gleiche; ein eigener Versuch hat dies bestätigt:

Ein Kaninchen wurde auf das Spannbrett gebunden. Art. carotis und Ven. jugularis freigelegt; aus beiden Blut entnommen. Zählung mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparat. Hgl. Bestimmung nach Sahli.

	Art.	Ven.
R. Bl.-K.	5250000	5300000
W. Bl.-K.	8000	8200
Hgl.	55 %	55 %

Die Differenzen halten sich innerhalb normaler Fehlergrenzen.

Die Ansicht, dass die Capillaren ärmer an Blutkörperchen seien als die grösseren Gefässe (Cohnstein und Zuntz), haben Nachuntersuchungen nicht bestätigt.

Während der Kälteeinwirkung ist die Zahl der roten Bl.-K. in dem Capillargebiete der contrahierten Gefässe in cbmm vermindert, ebenso das specifische Gewicht des Blutes. Friedländer fand bei Application eines Leiterschen Schlauches auf Vorderarm und Hand und bei kalten Hand- und Vorderarmbädern mit einer Wassertemperatur von 10° eine Abnahme der R. Bl.-K. um 112—774000 p. cbmm; im Durchschnitt um 6,73 %.

In den compensatorisch erweiterten Gefässen, wie auch im Stadium der secundären Dilatation steigt der Gehalt an R. Bl.-K., jedoch vorausgesetzt, dass eine nicht zu excessive Kälteeinwirkung stattgefunden hat. Diese Vermehrung der R. Bl.-K. kann sehr hohe Werte annehmen:

Winternitz erhielt bei den ganzen Körper treffenden thermischen Proceduren, Duschen und kalten Vollbädern, eine Zunahme der Zahl der R. Bl.-K.; in maximum 1860000, des Hgl. bis 14 %. Breitenstein untersuchte das menschliche Blut unter dem Einfluss von Duschen, deren Dauer 4 Min. betrug bei 7—16° R; ferner die

Wirkung von Bädern (ca. ¼ Std.), deren Anfangstemperatur von 30° allmählig auf 20° abgekühlt wurde; bei beiden Applicationsarten ergab sich eine Vermehrung der E. um 6,9% im Durchschnitt, er erreichte aber vereinzelt eine Steigerung bis 34%: ähnliche Befunde erhoben Rovighi, Knöpfelmacher u. a. Grawitz bestimmte das specifische Gewicht des Blutes der Vena jugul; dieses sank, wenn er auf den geschorenen Leib des Versuchstieres eine in warmes Wasser von 35° C. getauchte Compresse legte und hob sich über die Norm, wenn der Umschlag entfernt und an seine Stelle eine mit Eis gefüllte Leinewandcompresse gebracht wurde.

Was die Beurteilung dieser R. Bl.-K.-Vermehrung anbetrifft, so sind sich alle Untersucher darin einig, dass dieselbe nicht auf einer vermehrten Tätigkeit der blutbildenden Organe beruht; dagegen spricht schon die schnelle Vermehrung nach kalten Duschen und der Umstand, dass nach kurzer Zeit, meist schon nach einigen Stunden, eine Rückkehr zur Norm erfolgt. Welches aber, unter Ausschliessung der Neubildung, die eigentliche Ursache ist, darüber bestehen mehrere Theorien. In einer Arbeit: Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe hatten J. Cohnstein und N. Zuntz den Einfluss des Gefässtonus auf den Gehalt des Blutes an Bl.-K. experimentell studiert. Sie durchschnitten einem Kaninchen das Rückenmark oberhalb des Splanchnicus; die dadurch erweiterten Gefässe konnten sie durch Reizung des Rückenmarks nach Belieben zur Contraction bringen. Auf die Durchschneidung folgte eine Verminderung der R. Bl.-K.-Zahl in der Ohrvene; auf Reizung der Nerven eine Erhöhung um 25%. Bei gleicher Versuchsanordnung konnten sie an den ausgespannten Schwimmhäuten von Fröschen mikroskopisch sehen, wie in den contrahierten Capillaren nur wenige oder keine Bl.-K. zu sehen waren, sie waren meist nur mit Plasma gefüllt; die erweiterten Gefässe dagegen enthielten weniger Flüssigkeit und reichlicher R. Bl.-K.

Breitenstein, Friedländer u. a. nehmen nun, da durch die Kältewirkung die gleichen Bedingungen eintreten wie bei den Cohnstein-Zuntz'schen Versuchen, an, dass sich die beobachteten Blutbefunde aus der veränderten Verteilung von Plasma und Zellen erklären lassen.

Winternitz glaubt, dass durch die Veränderungen im Blutkreislauf, hervorgerufen durch den Wechsel im Gefässtonus, die Circulationsbedingungen erleichtert werden, und Stasen und Anhäufungen von R. Bl.-K. an den verschiedensten Teilen des Körpers aufgehoben und diese dem allgemeinen Kreislauf zugeführt werden; es ist aber nicht erwiesen, dass diese Stasen in der Norm vorhanden sind.

Grawitz erklärt die von ihm gefundenen Schwankungen im specifischen Blutgewicht durch Concentrationsveränderungen und zwar soll durch die Contraction der Gefässe ein vermehrter Austritt

von Flüssigkeit in das umgebende Gewebe erfolgen. Dieser Grawitz'schen Theorie haben sich in neuerer Zeit Becker und Hess angeschlossen.

Noch nicht erwähnt wurde das Verhalten der Leucocyten. Auch diese erfahren durch die Kältewirkung eine Zahlerhöhung; diese ist procentual berechnet, erheblicher als die der R. Bl.-K. So fand Friedländer eine Vermehrung der Leucocyten

bei Bädern um 15,5 %; die R. Bl.-K.-Steigerung = 6,7 %
Duschen um 13,4 %; die R. Bl.-K.-Steigerung = 12,7 %

Becker erreichte noch höhere Werte:

bei Bädern: Leucocyten + 43 %; Eryt. + 9,6 %
Duschen: Leucocyten + 50 %: Eryt. + 9,3 %

Auf Grund dieser erhöhten Vermehrung der Leucocyten stellte Winternitz den Begriff der Kälteleucocytose auf und sprach die Vermutung aus, dass dieselbe durch eine vermehrte Überführung der W. Bl.-K. aus Leber, Milz und Knochenmark hervorgerufen werde. Becker glaubte eine überzeugendere Erklärung gefunden zu haben. Er fand bei seinen Leucocytenzählungen wohl eine Zunahme derselben in den Capillaren, in den Venen war ihre Zahl jedoch vermindert, und er erklärte deshalb die Leucocytose durch eine Zurückhaltung der W. Bl.-K. im Sinne der Cohnheim'schen Randschichtbildung. Friedländer hält es für möglich, dass ähnlich der Chemotaxis eine Thermotaxis existiert, welche die Leucocyten anzieht.

Wir haben bisher gesehen, dass abkühlende Temperaturen, und zwar handelte es sich dabei um solche, wie sie bei hydrotherapeutischen Massnahmen verwendet werden, nur reizauslösend wirken und in dieser Eigenschaft die Blutcirculation und Verteilung verändern; eine weitere Einwirkung auf das Blut, besonders die Erytrocyten, lehnen alle obengenannten Autoren ab bei thermischen Eingriffen, die sich innerhalb obiger Grenzen halten. Die Beurteilung der Frage ob und in welcher Weise die Kälte das Blut ausserdem beeinflussen kann, wird dadurch erschwert, dass wir von der normalen Anatomie und Physiologie der wichtigsten Bestandteile des Blutes, der R. Bl.-K., noch keine sicheren Vorstellungen besitzen, und ebensowenig Bescheid wissen über deren Auf- und Abbau. Nach Ansicht der meister Hämatologen sind die R. Bl.-K. zusammengesetzt aus einer Membran, welche sie umgibt, und einem Stroma, welches das Hämoglobin in seinen Maschen einschliesst. Nach Weidenreich bestehen sie nur aus einer zähflüssigen Membran und einem dickflüssigen Inhalt, dem Endosoma, welches als Hauptbestandteil das Hämoglobin in gelöster Form enthält. Nach Hoppe-Seyler ist das Hgl. nicht als solches, sondern in Verbindung mit einem anderen Körper (Lecithin) vorhanden. Die das R. Bl.-K. um-

schliessende Hülle wird von lipoiden Substanzen (Lecithin und Cholestearin) gebildet, die den in Fett löslichen chemischen Stoffen den Zutritt gewähren. Um aber auch den Übergang von in den Lipoiden unlöslichen Stoffen erklären zu können, nimmt Nathanson eine mosaikartige Zusammensetzung der Wand an; teils aus den Lipoiden, teils aus protoplasmaartigen Material bestehend, welches semipermeabel ist und den Durchtritt von Salzionen und Wasser gestattet (Hamburger).

Das Hgl. ist der functionstragende Teil, er nimmt Sauerstoff auf und gibt CO_2 ab.

Auch das Gebiet der physiologischen und pathologischen Nekrobiose der R. B.-K ist, wie Bodon mit Recht hervorhebt, noch eine Terra incognita und auch in den letzten Jahren wenig gefördert. Maragliano und Castellino haben zuerst den Versuch gemacht, das schwierige Problem des E. Untergangs zu lösen; schwierig dadurch, dass es kaum möglich ist, das Blut ausserhalb der Gefässe unter annähernd normale Bedingungen zu bringen. In jahrelang fortgesetzten Versuchen und unter Anwendung aller möglichen Cautelen haben beide Forscher unter dem Mikroscop Beobachtungen über die normale und pathologische Blutzellennecrobiose angestellt. Als erstes erkennbares Zeichen derselben fanden sie eine Hämoglobinabnahme, die im centralen Teil beginnend nach der Peripherie zu allmählich fortschritt. Das umgebende Plasma färbte sich deutlich mit gelblicher Farbe, bis schliesslich nur noch eine peripher gefärbte Randzone übrig blieb; war das Hämoglobin vollkommen ausgetreten, zeichneten sich nur noch die Conturen der Blutkörperchen ab (Ponfik'sche Schatten). Zu gleicher Zeit konnten aber auch Veränderungen des Gesamtglobus auftreten, indem das anfangs runde Bl.-K. spitze oder rundliche Ausbuchtungen zeigte; nach längerer Zeit (9 Stund.) bildeten sich Configurationen mit amöboider Bewegung aus, die im klinischen Bild als Poikilocytose gekennzeichnet werden. Noch wichtiger schienen Maragliano die intracellulären Vorgänge, die in Bildung einer granulären Zone, die sich basophil färbte, bestanden. Auf einer älteren Theorie von Burdach fussend, nach welcher sich der Kern im R. Bl.-K. durch Concentration seiner festen Teile bildet, glaubten sie in dem basophil gefärbten Teil den Beginn einer Kernbildung sehen zu können, liessen aber die Frage offen, ob diese Kerne denen anderer Zellen identisch sind. Heute wissen wir, dass das Vorkommen von kernhaltigen R. Bl.-K. im kreisenden Blut auf einer vermehrten Knochenmarkstätigkeit beruht und mit den genannten Veränderungen nichts gemein hat. Die Aufnahme basophiler Farbstoffe hat durch Ehrlich eine andere Erklärung gefunden: „Das Absterben der R. Bl.-K. führt zu einer Coagulationsnekrose des Discoplasmas; dieses beläd sich mit Eiweisstoffen des Blutes und gewinnt dadurch die Fähigkeit, sich mit Kernfarbstoffen

zu verbinden; eine Eigenschaft, die das unbeschädigte R. Bl.-K. niemals besitzt. Die Coagulationsnekrose kann aber bereits eintreten in einem Stadium der Degeneration, in welchem die E. das Hämoglobin noch festzuhalten vermögen, sie färben sich dadurch bei Doppelfärbungen violett bis blaurot." Diese Polychromasie kann also zu einem wichtigen diagnostischen Hilfsmittel werden in Fällen beginnender Bl.-K.-Schädigung; es können aber, wie Nägeli betont, jugendliche E. die gleichen tinctorellen Eigenschaften zeigen.

Bodon hat die Maragliano-Castellino'schen Befunde mit Hilfe neuerer Färbemethoden einer Nachprüfung unterzogen, allerdings mit einer nicht einwandfreien Technik. Diese bestand darin, dass das Blut in Grawitz'schen Kapillarpipetten aufgesaugt wurde, z. T. unter Zusatz von Natriumoxalat, um die Gerinnung zu vermeiden. Die Kapillaren wurden senkrecht bei Zimmertemperatur 1½ Stund. — 100 Tage aufgestellt und das Blut zu verschiedenen Zeiten im Deckglasausstrich untersucht. In den ersten Stunden nach der Blutentnahme waren Grösse und Dellenphänomen der E. normal; viele zeigten aber eine polychromatische Degeneration; mehrere Zellen waren sehr blass. Nach 6 Stunden waren im Blutbild zahlreiche kleine E., die aber gut gefärbt waren, deutlich mehr ungefärbte (Ponfick'sche Schatten) neben vielen zerrissenen Exemplaren. Dann nahm die Verkleinerung (—2 u), Hypochromasie, mechanische Widerstandslosigkeit immer mehr zu, jedoch waren selbst in dem 100 Tage alten Blut noch einige vollkommen intakte, anscheinend normale Zellen zu finden.

Der Wert der beiden Untersuchungen besteht zweifellos darin, dass sie gemeinsam feststellen, dass die ersten wahrnehmbaren Anfänge einer Necrobiose der E. in einer chemischen und physikalischen Veränderung erkennbar sind; die chemische äussert sich in der Polychromasie, die physikalische in dem Unvermögen, das Hämoglobin festzuhalten, die Gestalt zu bewahren und gegen mechanische Eingriffe conform zu bleiben (leichte Zerreissbarkeit beim Ausstreichen).

Zur Diagnose derartiger pathologisch veränderter Bl.-K. stehen uns verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung; als wichtigste kommen in Betracht: Die Bl.-K.-Zählung, Hgl. Bestimmung; das ungefärbte und gefärbte Präparat und schliesslich die Resistenzbestimmung. Über die letztere und die Stellung, welche sie in der Blutdiagnostik einnimmt, seien noch einige Worte gesagt. Die Resistenzbestimmung, wie sie von Hamburger angegeben worden ist, beruht auf der Annahme einer semipermeablen Membran, welche die Wand der R. Bl.-K. bildet und diese dem Gesetze der Osmose unterwirft. Bringt man E. in eine Flüssigkeit, deren molekulare Zusammensetzung die gleiche ist, wie die des Plasmas, so bleiben sie unverändert; isotonisch ist z. B. eine 0,86 % Na.-Cl.-Lösung. Durch weitere Verdünnung kann der Druck innerhalb der

Zelle erhöht werden; zum Ausgleich wird von dem Paraplasma Flüssigkeit angezogen und die Bl.-K. quellen infolge der vermehrten Wasseraufnahme. Ist die Druckdifferenz aber zu gross, so vermag die Hülle sich der Volumenzunahmen nicht mehr anzupassen und wird auseinandergesprengt; ein Austritt des Hämoglobins ist die Folge. Letzteres ist also abhängig von der Volumenzunahme, bedingt durch die wasseranziehende Kraft des Paraplasmas, und die Vulnerabilität der Wandung. Die E. sind nun mehr oder weniger resistent, je nach der Concentration der sie umgebenden Flüssigkeit, welche sie noch unversehrt lässt. Da aber auch im normalen Blut die Lebensfähigkeit und Widerstandsfähigkeit der einzelnen Zellen differiert, so unterscheidet man zwischen der Lösung, welche einen beginnenden Farbstoffaustritt veranlasst: Minimumresistenz und der Lösung, welche einer vollständigen Auflösung sämtlicher E. vorausgeht (Maximumresistenz). Die Differenz beider gibt die Resistenzbreite an.

Im Laufe der Entwicklung der Hämolyseforschung lernte man noch chemische Verbindungen kennen, welche als „Blutgifte" in isotonischen Lösungen ein Hämolyse hervorrufen (Säuren, Alkalien, Alcohol, Aether, Saponin etc.) und bestimmte die Resistenz nach dem Verdünnungsgrade, in welchem sie ihre lösende Wirkung noch entfalten können. Während durch das Kochsalz nur das Hämoglobin zum Austritt kommt und der E. Rest als feiner Schleier am Boden des Reagenzglases liegt, findet bei ihnen eine Erytrocytolyse statt. Der Angriffspunkt ist noch nicht bei allen Blutgiften sicher gestellt, Säuren sollen ähnlich Wasserstoffionen katalytisch auf die lipoide Membran wirken. Eine besondere theoretische Bedeutung für die Erklärung der Blutgiftwirkung hat die Saponinhämolyse gewonnen. Das Saponin sollte sich nach den ersten Publicationen mit dem Cholestearin verbinden (R a m s o n) und zwar in der Weise, dass der Atomcomplex des Cholestearins als Receptor für das Gift anzusehen wäre; befänden sich genügende Mengen im Serum, würde das Saponin bereits dort gebunden und von der Zelle abgelenkt (E h r l i c h, R a m s o n). Es scheint aber, nach neueren Publicationen, dass bei der Saponinbindung dem Lecithin eine wichtigere Rolle zukommt. M e y e r wies nach, dass die R. Bl.-K.-Art resistenter gegen Saponin ist, welche den grössten Cholestearingehalt aufweist, d. h. den kleinsten Quotienten Lecithin-Cholestearin besitzt,

Die Resistenztheorie ist aufgebaut auf der Hypothese, welche sich die R. Bl.-K. aus Membran und flüssigem Inhalt zusammengesetzt denkt; diese hat aber keineswegs allgemeine Anerkennung gefunden. In einer Arbeit: „Das Ödem" verwirft M. H. F i s c h e r die bisherige Auffassung über den Aufbau der R.Bl.-K., „dass das Hämoglobin sich in einem ölumschlossenen Sack befindet und wenn der Sack sich auflöst oder aufgestochen wird, herausläuft". Das

R. Bl.-K. stellt nach Fischer eine Mischung verschiedener Colloide dar, bestehend aus mehreren Emulsionscolloiden: dem Eiweisscolloid, welches das Stroma darstellt und den colloiden Lösungen der Lipoide, die sich dadurch auszeichnen, dass sie Stoffe aufnehmen, die in fettähnlichen Substanzen löslich sind. Die Volumenveränderungen der R. Bl.-K. (Schwellung und Schrumpfung) beruhen auf der Affinität der Colloide zu Wasser und diese kann durch Zusatz von chemischen Mitteln, wie Säuren, Laugen oder Salze, verändert werden. Das Hämoglobin ist ein Suspensionscolloid und ist den übrigen Colloiden adsorpiert. Der Austritt des Hämoglobins wird durch die Verschiebungen der gegenseitigen Beziehungen der Zellencolloide bewirkt.

Die Resistenzbestimmungen besagen also nur, dass Zellteile auf physikalisch-chemische Einwirkungen reagieren und dadurch einen Farbstoffaustritt veranlassen. Zahlreiche Beobachtungen haben nun gezeigt, dass die Normalresistenz der R. Bl.-K. für das einzelne Säugetier stabil ist, in einer Species innerhalb geringer Grenzen schwankt, die verschiedenen Tierarten aber wesentliche Unterschiede darbieten. Es ist auch nicht notwendig, dass, wenn eine Blutart eine bestimmte Resistenz gegen ein Lösungsmittel hat, diese der anderen Reagentien gegenüber parallel verläuft; so verhalten sich Wasser und Saponin direct reciprok: Je resistenter eine Blutart gegen das Wasser ist, desto weniger resistent ist sie gegen Saponin. (Rywosch). Das Serum scheint einen gewissen Schutz auszuüben, denn bei gewaschenen Bl.-K. verschieben sich die Lösungsgrenzen.

Bei zahlreichen pathologischen Zuständen sind Veränderungen in der Resistenz beobachtet worden. Erhöhung z. B. bei Icterus, secund. Anämie, Chlorose, Polycythämie, acut. Darmcatarrh der Säuglinge. Verminderung bei perniciös. Anämie, hämolyt. Icterus, bei Neugeborenen, solange punct E. im Blute vorhanden sind. Bei der gleichen Krankheit kann die Resistenz differieren, und zwar soll sie bei Steigerung der klinischen Symptome vermehrt, bei Besserung vermindert sein. Resistenzvermehrung ist auch experimentell erzeugt worden (Morawitz und Pratt, Sattler). Wir können also, wollte man aus den bisherigen Erfahrungen über die Resistenzbestimmungsmethode einen Schluss über ihre diagnostische Verwertbarkeit ziehen, nur die Tatsache einer event. Verschiebung constatieren, ohne sicher angeben zu können, worin dieselbe ihre Ursache hat.

Um nach diesen diagnostischen Auseinandersetzungen auf die Frage zurückzukommen, ob abkühlende Temperaturen Bestandteile des Blutes beeinflussen können, so wird dieselbe, wie wir gesehen haben, bei einmaliger Abkühlung in Gestalt kurzer kalter oder länger dauernder kühler Bäder verneint. Nur Fulloni, dessen in einer italienischen Zeitschrift erschienene Arbeit mir nur in einem wenig eingehendem Referat zur Verfügung stand, gibt an, dass bei kurzen

kalten Bädern die Bl.-K.-Resistenz (isotonisch bestimmt) erhöht sein soll. Die ersten genaueren Beobachtungen einer direkten Kälteschädigung stammt von Reineboth. Dieser fand bei Untersuchungen über die Entstehung von Suggilationen der Pleura, dass durch längere Zeit einwirkende excessive Kältegrade (Eiswasser von 2°) eine Abnahme des Hämoglobingehaltes eintrat, die ausgesprochener war, als dass sie nur durch eine gleichzeitige Abnahme der R.-Bl.-K. bedingt sein konnte. Reineboth legte mit Recht der Hglämie eine Schädigung der R. Bl.-K. zu Grunde. In einer späteren Arbeit hat Reineboth mit Kohlhardt die Versuche fortgesetzt; sie bestätigen nochmals die Ergebnisse der ersten Arbeit und führten den Nachweis, dass das Hgl. ins Serum übergetreten war. Bei lange dauernder und fortgesetzter starker Abkühlung kam es auch zu einem Untergang der R. Bl.-K.

Folgende Tabelle, die der Arbeit entnommen ist, zeigt einen derartigen Versuch:

Grosses weisses Kaninchen.

2. Dez: Temp. 37,8°
R. Bl.-K. 4524000
Hgl. 73 %

Eintauchen des Tieres in Eiswasser von 3°:

Temp. 22°
R. Bl.-K. 4288000
Hgl. 44 %
3. Dez. R. Bl.-K. 4196000
Hgl. 45 %
Abkühlung wie oben
R. Bl.-K. 2384000
Hgl. 25 %
12.Dez. R. Bl.-K. 4168000
Hgl. 33 %
Abkühlung wie oben
R. Bl.-K. 2632000
Hgl. 19 %

Der Nachweis des Hämoglobins im Serum bereitet insofern einige Schwierigkeiten, als auch bei normaler Beschaffenheit des Blutes ausserhalb des Körpers Farbstoff in das Serum übertreten kann. Reineboth und Kohlhardt nahmen deshalb bei der Prüfung des Serums abgekühlter Tiere Normalserum zur Controlle und fanden spectroskopisch bei ersteren 2 deutliche Oxyhämoglobinstreifen; diese waren bei dem Normalserum zwar auch öfters vorhanden, aber wesentlich schwächer ausgebildet.

Giese, welcher nach einer pathologisch-anatomischen Grundlage zur Diagnose des Erfrierungstodes suchte, arbeitete mit ungefähr derselben Versuchsanordnung wie Reineboth und Kohl-

hardt, jedoch vermied er die Mängel, welche Grawitz diesen vorgeworfen hatte. Er verarbeitete nur arterielles Blut und fand auch bei diesem eine Abnahme des Hgl.-Gehaltes und der E.-Zahl, die unabhängig war von Veränderungen der Blutverteilung. Das Serum der abgekühlten Tiere hatte eine gelblich-rötliche Farbe; directe Ablesungen im Fleischl-Mieser'schen Apparat fielen stets im Sinne einer Zunahme des Hämoglobingehaltes im Kälteserum aus. Die mikroskopische Untersuchung ergänzte die Blutbestimmungen vollkommen.

Während in einer isotonischen Jodjodkalilösung (1 : 2 : 150) normale Bl.-K. als gut gefärbte, gleichmässig dunkele scharf contraierte Kugeln erschienen, war das Bild des arteriellen Blutes abgekühlter Tiere ein ganz anderes. Neben gut erhaltenen Bl.-K. fanden sich zahlreiche blasse, oft mit Granulierung des Zellprotoplasmas, neben Schatten ohne jede Structur. Im gefärbten Präparat waren zahlreiche Bl.-K. sichtbar, die nur in einer schmalen peripheren Zone gefärbt waren und solche, die sich durch Polychromasie kennzeichneten.

Da nun weder das ausgelaugte Hämoglobin, noch die restierenden Formelemente dem Körper nützlich sind, sucht er sich dieser zu entledigen. Die festen Bestandteile werden von Milz und Knochenmark (?) aufgenommen. Erhebliche Milzvergrösserungen haben Reineboth und Kohlhardt bei längerer Abkühlung in einigen Fällen beobachtet: Milzgewicht 0,8—2,3! gegen 0,65 normal.

Das Hämoglobin wird grösstenteils der Leber zugeführt und zur Gallenfarbstoffbildung benutzt; Untersuchungen der Galle haben kein sicheres Resultat ergeben (Giese). Murri will nach kalten Bädern eine Vermehrung des Fe.-Gehaltes der Leber gefunden haben.

Kann die Leber die Hämoglobinmenge nicht bewältigen, wird sie durch die Nieren ausgeschieden. Eine Hglurie ist aber selbst bei sehr intensiver und lang anhaltender Abkühlung nicht beobachtet worden.

Die Veränderungen an den R. Bl.-K., wie sie bei intensiver anhaltender Kälteeinwirkung entstehen, sind die gleichen, wie sie bei der physiologischen Necrobiose gefunden sind: Polychromasie, Gestaltsveränderung, Hämoglobinabgabe, und deuten auf eine Blutschädigung mit gesteigerten Zerfall der E. hin. Die Ursache beruht auf einem Versagen der regulatorischen Function des Gefässsystems; es versagt, weil, wie zu Beginn der Arbeit ausgeführt wurde, durch Gefässmuskellähmung eine periphere Dilatation zustande kommt, während tiefer liegende grössere Gefässe durch den gleichen Reiz noch contrahiert werden. Infolgedessen ist der Kälte die Möglichkeit gegeben, im genannten Sinne das Blut anzugreifen.

Die eigenen Experimente über die Wirkung abkühlender Temperaturen wurden an Kaninchen mit den genannten Untersuchungsmethoden, speciell der Resistenzbestimmungen, vorgenommen und erstreckten sich

1) auf einmalige kühle Bäder: 15° 10 Min. Dauer.
2) auf einmalige kalte Bäder: Eiswasser von 2° 5 Min., die nach ½ Stunde wiederholt wurden.
3) auf über 3 Wochen fortgesetzte tägliche Bäder von 15° 10 Min. Dauer.

Vor den Versuchen wurden die Normalwerte festgestellt; diese schwanken, wie auch zahlreiche frühere Untersucher bereits geäussert haben, innerhalb geringer Grenzen.

Die Zahl der R. Bl.-K. beträgt 5—5,5 Million pro cbmm.

Der Hämoglobingehalt 55—65 % n. Sahli.

Das Blut-Präparat zeigt bei Doppelfärbung (Jenner, Giemsa) gleichmässig geformte, runde, rot tingirt. R. Bl.-K., nur ganz vereinzelte haben einen blauroten Farbton. Auch die Resistenzbestimmungen gaben bei 12 Kaninchen, geprüft an defibriniertem und 2 Mal gewaschenem Blut (Ohrvene oder Vena jugularis) 3 Tropfen auf 2 cmm Reagens, fast die gleichen Resultate. Diese wurden abgelesen, nachdem die Reagensgläser 2 Std. bei 37° C. und 24 Std. im Eisschrank gestanden hatten.

Hämoglobinabgabe trat ein bei:

		I.	II.
0,6 %	Na. Cl.:	⊖	⊖
0,58 %	„ „	⊖	⊖
0,56 %	„ „	⊖	L. R.
0,53 %	„ „	L. R.	schwach +
0,5 %	„ „	schwach +	+
0,45 %	„ „	+	++
0,42 %	„ „	+++ (S)	+++ (S)
0,4 %	„ „	+++ (S)	+++ (S)

⊖ = keine Hämolyse
L. R. = Leichte Rötung (Minimalresistenz);
\+ = Hämolyse
++ = Stärkere Hämolyse (Maximalresistenz)
+++ = komplette Lösung
S = Schleier von ausgelaugten Bl.-K.

Die Resistenz gegen Saponin bewegt sich innerhalb einer Verdünnung von 1 : 100 000 - 1 : 200 000 (Rywosch). Da die Lösungen vor jedem Versuch frisch hergestellt werden müssen, ist es natürlich schwer, bei so hochgradigen Verdünnungen gleichmässige Flüssig-

keiten zu erhalten, es können deshalb Verschiebungen nicht sicher zum Ausdruck gebracht werden. Die Untersuchungen wurden deshalb schliesslich nur mit der Resistenzprüfung gegen Kochsalz ausgeführt.

Versuchsreihe I (6 Kaninchen).

Technik: Die Tiere kamen 10 Minuten in ein 15° kaltes Bad, in welchem sie vom Wasser bis zum Hals bedeckt, möglichst ruhig sitzen mussten. Dann wurde das Fell abgetrocknet. Nach 3 Stund. Blutentnahme (Ohrvene) in der Voraussetzung, dass nach dieser Zeit eine veränderte regulatorische Bl.-K.-Verteilung wieder verschwunden ist.

Die Versuche fielen vollkommen negativ aus, es trat weder eine Abnahme der R. Bl.-K. noch des Hämoglobingehaltes ein. Keine Veränderungen an den R. Bl.-K. im gefärbten Präparat sichtbar. Keine Resistenzveränderung gegen anisotonische Na.-Cl.-Lösung

Versuchsreihe II (3 Kaninchen).

Technik: wie bei I; die Wassertemperatur war 2°, die Badedauer 5 Min.; nach ½ Stund. wiederholt. Die Tiere waren nach diesen intensiven Abkühlungen sehr erschöpft und gingen nach kurzer Zeit zu Grunde.

Blutuntersuchung nach ca. 1 Std. Trotzdem die Ohrvenen meist noch erweitert waren, war aus ihnen, wohl wegen der geringen Herzkraft, nicht genügend Blut zu bekommen, deshalb Blutentnahme aus der Ven. jugular.

Alle 3 Tiere zeigten die Wirkung der Kälte auf das Blut, sie war jedoch nicht bei jedem Tiere gleichstark ausgeprägt. Am typischsten zeigte die Veränderungen das Kaninchen II. (Protokoll v. 4. III. 12).

Vor dem Versuch:

$8^{h.}$	Hgl.-Gehalt 55—60 %
	Erytr. 5 500 000
	Leucocyt. 9 500 (Ohrvene)
$8^{h.\,30}$	Bad in Eiswasser 2° 5 Min.
$9^{h.}$	Desgl.
10^{30}	Blutentnahme (Ven. jug.)
	Hgl.-Gehalt 50 %
	Erytr. 4 900 000
	Leucocyt. 2 000 (Ven. jug.)

Mikroskopisches Bild: Am auffallendsten waren die Grössenunterschiede. Die vergrösserten gequollenen Bl.-K. zeigten alle Stadien eines verminderten Hämoglobingehaltes von der centralen

Abblassung bis zu den Ponfick'schen Schatten. Zahlreiche polychromatisch gefärbte E. Vereinzelte Poikilocytose. Das zu Komplementbestimmungen genommene Serum war rötlich gefärbt.

Resistenzbestimmung:

	8 Tage vor der Abkühlung	Nach der Abkühlung	Kontrollblut
0,6 % Na. Cl.:	⊖	Spur +	⊖
0,58 % „ „	⊖	Schwach +	⊖
0,56 % „ „	⊖	+	⊖
0,53 % „ „	L. R.	+++ (S)	⊖
0,5 % „ „	S. +	+++ (S.)	Schwach +
0,45 % „ „	+		+
0,42 % „ „	+++ (S)		+++ (S)

Es zeigten also die R. Bl.-K. des stark abgekühlten Tieres eine Resistenzverschiebung und zwar eine Herabsetzung der Minimal- wie der Maximalresistenz.

Da das Tier während der Blutentnahme zum Exitus kam, wurde die Section angeschlossen.

Sectionsbefund: Acutes Lungenödem. Herz, Niere, Leber ohne Besonderheiten. Darmschlingen und -Gefässe contrahiert. Die Milz ist erheblich vergrössert; im Ausstrich zahlreiche, mit R. Bl.-K. beladene Phagocyten. Das Sectionsergebnis stimmt mit dem übrigen Befund vollkommen überein. Die Contraction der Darmgefässe beweist, dass eine regulatorische Erweiterung der vom Splanchnicus innervierten Gefässe ausgeblieben ist, die peripheren Gefässe während und nach der Abkühlung dilatiert waren. Die acute Milzschwellung ist durch die Aufnahme der untergegangenen R. Bl.-K. entstanden. Phagocytose bereits 2½ Stunden nach der Blutschädigung. (!)

Versuchsreihe III (6 Kaninchen).

Technik: Diese Versuche wurden fortgesetzt an den Tieren der I. Reihe; diese wurden über 3 Wochen täglich 10 Min. in 15° kaltem Wasser gebadet. Die Wirkung der Abkühlung wurde dadurch verschoben, dass die Kaninchen nach dem Bade teils mit warmen Tüchern frottiert, teils unabgetrocknet einem Luftzug, der durch einen elektrisch betriebenen Propeller erzeugt war, ausgesetzt wurden. Durch letztere Manipulation wurde natürlich durch das noch dem Fell anhaftende Wasser die Badewirkung verlängert und das Reactionsstadium verzögert, während das letztere bei den erstgenannten Tieren durch den mechanischen Reiz des Abtrocknens und eigene Muskelbewegung noch verstärkt wurde. Nach den Versuchen kamen die Tiere in einen gut temperierten Stall. Leider sind Kaninchen sehr empfindlich gegen derartige Eingriffe; es gelang nur

2 Stück die vorgenommene Zeit durchzubaden, die übrigen gingen an intercurrenten Krankheiten zu Grunde. (Enteritis!) Die beiden Kaninchen zeigten nach Abschluss der Bäder, trotz reichlicher Nahrungsaufnahme, eine wesentliche Abnahme des Körpergewichts:

I. Von 3250 gr. auf 2480 gr.
II. Von 2650 gr. auf 2300 gr.

Auch die E. Zahl und der Hämoglobingehalt waren deutlich herabgesetzt:

Tier I.

Vor der Badeperiode.	Nach der Badeperiode.
E. 5 200 000	4 300 000
L. 9 100	8 900
Hgl. 55—57 %	50 %

Tier II.

Vor der Badeperiode.	Nach der Badeperiode.
E. 5 000 000	4 800 000
L. 6 800	8 600
Hgl. 55 %	55 %
Blutpräparat o. B.	

Die Resistenz war am Tage des letzten Bades unverändert, zeigte aber nach 8 Tagen, während welcher Zeit die Tiere sich erholten und auch an Gewicht zunahmen, eine deutliche Resistenzerhöhung:

Nach Badeschluß.	Nach weiteren 8 Tagen.
0,6 % Na. Cl.: ⊖	⊖
0,58 % „ „ ⊖	⊖
0,56 % „ „ ⊖	⊖
0,53 % „ „ L. R.	⊖
0,5 % „ „ +	⊖
0,45 % „ „ ++	L. R.
0,42 % „ „ +++ (S)	+

Es war also eine Resistenzerhöhung, der Minimal- wie der Maximalresistenz, eingetreten.

Da die Möglichkeit vorlag, dass die gefundene Resistenzerhöhung durch die verschiedenen Blutentnahmen (4 Mal circa 5—10 ccm) bedingt war, wurden die Versuche an drei weiteren Tieren in gleicher Anordnung wiederholt und diesmal nur zu Beginn und am Schlusse der Versuche Blut entnommen; nach 3 Wochen zeigten auch die Blutkörperchen dieser Kaninchen eine deutliche Resistenzerhöhung, sowohl gegenüber den Bl.-K. derselben Tiere vor der Abkühlung, wie auch denen der Controlltiere.

Über die Art der Veränderungen, welche der erhöhten Resistenz zu Grunde liegen, ist man noch vollkommen im Unklaren. Eine periphere Stromaverdichtung (Pachydermie), welche Itamie

und Pratt bei Injection von Phenylhydrazin annehmen, sind von Rosenthal bestritten, denn er konnte in vitro bei Zusatz von Phenylhydrazin zu Blut im Reagenzglas die gleiche Erscheinung hervorrufen; es handelt sich dabei wohl nur um eine Quellung der Stromata, die mit der Resistenzerhöhung in keinem Zusammenhang steht.

Tier I wurde nach einigen Tagen den gleichen Bedingungen unterworfen wie die Tiere der II. Versuchsreihe; d. h. intensiv abgekühlt. Es machte nach dem Bade schon äusserlich nicht den schwerkranken Eindruck wie die anderen Kaninchen.

Blutkörperchenzahl und Hämoglobingehalt waren unverändert. Im Ausstrich, vielleicht ausser einer geringen Vermehrung der polychromatisch gefärbten Zellen, keine Zeichen einer Schädigung. Die vorhandene Resistenzerhöhung blieb unverändert. Nach der Blutentnahme wurde das Tier getötet. Die Milz war auffallend klein, in ihr keine Phagocytose-R. Bl.-K. nachweisbar. Die Darmgefässe erweitert; die Capillaren sehr blutreich.

Diese herabgesetzte Reaction auf intensive Kältereize hat ihre Ursache in einer durch die fortgesetzten thermischen Reize entstandenen Anpassung des gesamten Organismus. Die Epidermis der Haut soll sich beim Säugetier nach wiederholter Kälteapplication bis aufs 8fache verdicken und zwar durch Grössenzunahme und Neubildung der Zellen (Fürst). Schon dadurch wird eine erhebliche Abschwächung des Reizes hervorgerufen. Es ist auch wahrscheinlich, dass die Endigungen der gefässinnervierenden Nerven abgestumpft werden und dadurch noch eine periphere Contraction der Hautgefässe mit centraler compensatorischer Dilatation zustande kommt, wie ja auch der Befund an den Darmgefässen beweist.

Während die Arbeiten über die Wirkung abkühlender Temperaturen auf das Blut in früheren Jahren sich im wesentlichen mit Untersuchungen der Blutkörperchen begnügten, hat in der Zeit der bacteriologisch-serologischen Forschung das Serum an Interesse gewonnen und zwar durch die Entdeckung, dass es für die Widerstandsfähigkeit des Körpers wichtige Schutzstoffe birgt. Die Anregung zu den serologischen Untersuchungen gab die Entdeckung Pasteurs, dass die mit Milzbrand schwer inficierbaren Hühner durch Abkühlung leichter der Infection zugängig gemacht werden können (desgl. Wagner). Ernst konnte Frösche, die im Sommer gegen den Bac. ramicida unempfänglich sind, dadurch sensibilisieren, dass er sie in eine Temperatur von 6° brachte und weiter zeigen, dass die gleichen Tiere sich in den verschiedenen Jahreszeiten auch verschieden verhalten: Die Infectionsmöglichkeit mit der Abnahme der Aussentemperatur zunimmt. Lode kühlte enthaarte Meerschweinchen dadurch ab, dass er sie nach einem körperwarmen Bade dem Luftzug aussetzte; dann spritzte er ihnen Friedländer'sche

Pneumoniebacillen subcutan ein, oder liess sie dieselben inhalieren. Bei Abkühlung, meist genügte das Rasieren, starben die Versuchstiere nach wenigen Tagen, während die Controlltiere zwar auch erkrankten, sich aber grösstenteils wieder erholten. Ranzoni berichtet über ähnliche Versuche. Meerschweinchen wurden in Verstauberkästen gebracht, deren Luft mit dem Bac. prodigiosus durchsetzt war; die Lunge normaler Meerschweinchen konnte über 20 000 Bac. in weniger als 48 Std. töten, dagegen hatte das Verteidigungsvermögen der Lungen vorher der Kälte ausgesetzter Tiere wesentlich abgenommen; sie vernichteten gleiche Mengen in erst mehr als 72 Stunden.

Die Ergebnisse dieser Experimente, denen noch zahlreiche andere gleicher Art angeschlossen werden könnten (Dürk, Lipari), fanden ebenso zahlreiche Erklärungen. Lode hat wohl zuerst die Möglichkeit ausgesprochen, dass die erhöhte Empfänglichkeit für Infection in einer Abnahme der Antikörper des Serums zu suchen sei, liess aber den Gedanken wieder fallen, da seine Versuche keinen Beweis dafür zu erbringen schienen.

Wir wissen durch die Untersuchungen Bordets, dass die Schutzwirkung des Serums durch den Gehalt an zwei ganz verschiedenen Componenten bedingt ist, dem thermolabilen Komplement und den thermostabilen specifischen Immunkörpern (Amboceptor). Von den letzteren sind, bezüglich der Kälteeinwirkung, die Lysine am genauesten erforscht und zwar die Antikörper gegen rote Bl.-K., die Hämolysine, und die gegen Bacterien, Bacteriolysine. Für die Prüfung wechselnder Mengen an Bacteriolysinen durch Abkühlung, ist die Versuchstechnik zu grob, als dass man aus dem Resultat einen sicheren Schluss ziehen könnte. Viel eleganter und brauchbarer sind die hämolytischen Proben. Der Gehalt an Hämolysinen zeigt sich in der Fähigkeit, artfremde E. aufzulösen (Heterolysine); er kann bereits vorhanden sein oder künstlich hervorgerufen werden durch intravenöse oder intraperitoneale Injection der betreffenden gewaschenen Bl.-K. Das Normalserum des Kaninchens löst z. B. eine 5 % Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen in Dosen, die zwischen 0,5 und 0,8 ccm liegen.

Nagelschmidt gelang es, durch Abkühlung von Kaninchen (+ 5°—7° C., 20 Min. bis ¾ Std. Dauer) eine beträchtliche Einbusse an hämolytischer Kraft bei denselben nachzuweisen. Das Kälteserum erreichte erst bei einer erheblichen Steigerung bis zur 5fachen Dosis die gleiche hämolytische Fähigkeit, wie sie dasselbe Serum vor dem Versuch hatte; ebenso verhielt sich das Serum von Tieren, deren hämolytische Kraft durch Vorbehandlung mit den aufzulösenden R. Bl.-K. gesteigert war. Noch deutlicher demonstrierte

den Abkühlungserfolg eine Ziege, die in gleicher Weise behandelt wurde, wie folgende der Arbeit entnommene Tabelle lehrt:

1 ccm 5% Meerschweinchen-Blut wurde von dem Ziegenserum gelöst mit

	Vor d. Abk.	6 Std. nach der Abk.
2,5 ccm:	fast kompl.	Spur
2,0 „	fast kompl.	Spur
1,0 „	kompl.	Spur
0,5 „	kompl.	mäßig
0,1 „	Spur	Spürchen

Die nicht vollständige Lösung hoher Dosen beim Normalserum erklärt Nagelschmidt durch Komplementablenkung, die sich beim abgekühlten Tier nicht bemerkbar machte.

Die Abnahme der hämolytischen Fähigkeit kann sowohl in einer Verminderung des Komplements, wie des Amboceptors seine Ursache haben. Für die Komplementherabsetzung konnte Nagelschmidt den Nachweis erbringen, bei der Prüfung des Amboceptorengehaltes variierte das Resultat zu sehr, um daraus einen einheitlichen Schluss ziehen zu können.

Etwas verschieden war die bactericide Wirkung unter dem Kälteeinfluss. Vor diesem war sie gegen alle geprüften Bacterien sehr kräftig, nach der Abkühlung war sie gewissen Stämmen gegenüber aufgehoben, andere wurden in ihrem Wachstum nur gehemmt oder überhaupt nicht beeinflusst.

Trommsdorf hat trotz gleichstarker Abkühlung keine Differenz im Alexingehalt feststellen können, während Lissauer in fast allen Fällen seiner Abkühlungsversuche eine bedeutende Abnahme der Immunkörper verzeichnen konnte.

Um zur Klärung dieser Meinungsverschiedenheit beizutragen, wurden am Blutserum einer Reihe abgekühlter Tiere Komplementbestimmungen vorgenommen. Als Testobject diente eine 5% Rinderblutaufschwemmung. Das Blut wurde vor jedem Versuche steril aus dem Schlachthaus besorgt und durch 3maliges Waschen von seinem Serum befreit. Da das Kaninchenserum keine Immunkörper gegen Rinderblut enthält, wurde einem Tiere innerhalb 14 Tagen intraperitoneal 5—8 ccm gewaschener Rinder-R. Bl.-K. injiciert und nach weiteren 8 Tagen Blut entnommen. Das Serum wurde durch halbstündiges Erwärmen auf 56° inactiviert und löste bei genügend Komplementzusatz in einer Verdünnung von über 1 : 1000 noch complett. Von dem I. S.-S. wurde zu jeder Blutprobe die ca. 10fach lösende Dosis zugesetzt (0,1 ccm), dazu kam das Serum, dessen Komplementgehalt bestimmt werden sollte, in absteigender Menge. Das Ganze wurde mit physiologischer steriler Na.Cl.-Lösung auf 2 ccm gebracht, stark durchgeschüttelt und auf 2 Stunden in den Brut-

schrank bei 37° C. gestellt. Die Ablesung erfolgte sofort nach der Herausnahme; die Röhrchen kamen dann in den Eisschrank und wurden nach 24 Stunden nochmals abgelesen. Die Versuchsanordnung war also folgende vor und nach der Abkühlung:

5%R.B.-K.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
J. B. S.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	⊖	⊖
A. S.	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05	⊖	0,5	⊖
Na. Cl.	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,5	0,5	1,0
	+++	+++	+++	++	+	⊖	⊖	⊖

Die Untersuchungen fanden stets am gleichen Tage wie die Blutentnahme statt und wurden vorgenommen:

1) nach 3 wöchentlicher Badedauer,
2) nach einmaligen Bädern
   a) nach Bädern von 15° C. 10 Minuten Dauer,
   b) nach Bädern von 2° C. 5 Minuten Dauer (sofort und nach 6 Stunden).

Es ergab sich, dass vor der Abkühlung bei 9 Tieren der Komplementgehalt gleich gross war und sich in keinem Falle durch die Abkühlung verschob, selbst nicht bei Tieren, die kurz nach intensiver Abkühlung zu Grunde gingen und bei welchen das Blut alle Zeichen einer schweren Schädigung: Polychromasie, Gestaltsveränderung, Hämoglobinabgabe und Resistenzherabsetzung zeigte.

Es besteht noch die Möglichkeit, dass die Kälte nicht direct die schon im Serum vorhandenen Schutzstoffe angreift, sondern die Zellen schädigt, welche sie producieren und dadurch eine Regeneration verhindert. Trommsdorf hat nach dieser Richtung sehr bemerkenswerte Versuche angestellt. Zur Ausschaltung des bereits gebildeten Komplements bediente er sich einer Methode ähnlich den Angaben von Schütze und Scheller, welche durch Einbringen gewaschenen Ziegenblutes in den Kreislauf des Kaninchens einen Komplementsturz durch Bindung hervorrufen konnten.

Trommsdorf erreichte das gleiche Resultat durch Injection von Rinderblut in die Vena jugularis des Meerschweinchens. Während nun der Alexingehalt der nicht abgekühlten Tiere in kurzer Zeit (30 Min. — 9 Stunden) wieder normale Werte zeigte, bewirkte die Abkühlung in der Tat eine deutlich wahrnehmbare Verzögerung der Komplementreproduction. In analoger Weise war auch die Neubildung specifischer Antistoffe durch Kälteschädigung gehemmt.

Literaturangabe.

1. Aschoff, L.: Patholog. Anatomie 1911.
2. Becker: Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 70 1901.
3. Bodon: Virchow'sches Archiv, Bd. 173.
4. Breitenstein: Archiv für experimentelle Phatolog. u. Pharmak. 1896.
5. Cohnstein und Zuntz: Pflügers Archiv, Bd. 42.
6. Ehrlich: Die Anaemie, Nothnagel'sche Sammlung.
7. Ehrlich: Münch. med. Wochenschrift 1903.
8. Friedländer: XV. Verhandl. d. Kongress. für innere Medizin 1897.
9. Fulloni: Sulla resistenza del sangue It. Morgagnie 1897.
10. Giese: Vierteljahrschrift für gerichtliche Medizin 1901 Bd. 22.
11. Fischer M. H.: Das Oedem. Dresden 1910. Ph. Steinhoff.
12. Grawitz: Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 21.
13. Hamburger: Osmotischer Druck und Jonenlehre, Wiesbaden 1902.
14. Hess: Deutsches Archiv für klinische Medizin 1903, Bd. 79.
15. Itami S. u. J. Pratt: Biochem. Zeitschrift XVIII 1909.
16. Knöpfelmacher: Wien. klin. Wochenschrift 1893.
17. Lissauer, M.: Archiv für Hygiene, Bd. 63 1907.
18. Loewy: Berlin. klin. Wochenschrift 1896, Nr. 41.
19. Lommel: Deutsches Archiv für klin. Medizin 1903.
20. Matthes: Lehrbuch der klinischen Hydrotherapie 1903, II. Auflage.
21. Mosso, U.: Archives Italiennes de Biologie 1889.
22. Mayer: Hofmeister Beiträge XI. 1908.
23. Marragliano und Castellino: Zeitschrift für klin. Medizin, Band 21. Verhdl. des Kongress. f. innere Medizin. 1892.
24. Morawitz und J. Pratt: Münch. med. Wochenschrift 1908.
25. Nathansen: Pringheims Jahrbücher 39, 1904.
26. Nagelschmidt: Festschrift für Senator 1900.
27. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1908.
28. Murri: Internationale Rundschau 1894.
29. Müller, Ott.: Deutsches Archiv für klinische Medizin 1902, Bd. 74.
30. Reineboth: Deutsches Archiv für klinische Medizin 1899, Bd. 62.
31. Reineboth und Kohlhardt: Archiv für klinische Medizin 1900, Bd. 65.
32. Ramson: Deutsche Medizin. Wochenschrift 1901.
33. Rovighi: Prag. medizin. Wochenschrift 1892.
34. Rosenthal: Fol. hämatolog. X. Th. I. 1910.
35. Rywosch: Archiv für die ges. Physiologie C. XVII, 1907.
36. Sattler, J.: Folia hämatol. X. Th I. 1910.
37. Tigerstedt, R.: Lehrbuch der Physiologie.
38. Trommsdorf: Experimentelle Herabsetzung der Resistenz München 1906.
39. Winternitz: Lehrbuch der Hydrotherapie.
    Winternitz: Bl. für klin. Hydrotherapie.
    Winternitz: Centralblatt für klin. Medizin 1893. XI. Jahrg.
41. Weidenreich: Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungsgeschichte XIV 1904.

Lebenslauf.

Ich, Hans Wilhelm Ferdinand Brauns, Sohn des Großherzogl. Sächs. Bezirksarztes Medizinalrat Dr. Adolf Brauns und seiner Ehefrau Helene, geb. Fuchs, wurde am 7. September 1886 zu Eisenach geboren. Ich besuchte daselbst das Realgymnasium und bestand Ostern 1905 das Abiturientenexamen. Ich begann in Freiburg das Studium der Medizin, studierte die folgenden Semester in Göttingen, Gießen, Kiel und Jena. In Gießen bestand ich im Sommersemester 1907 das Physikum, in Jena im Dezember 1910 das Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich an der Psychiatrischen- und Augenklinik der Universität Jena und auf der inneren Station des Eppendorfer Krankenhauses tätig.

Für die gütige Ueberlassung der Arbeit und die Unterstützung in der Ausführung der Tierversuche spreche ich Herrn Prof. Rößle auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus.